Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. H. Rietschel

Was wissen wir über die Hypervitaminosen

INAUGURAL-DISSERTATION
verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

MARIANNE SCHAEDE
aus Hohensalza

Tag der Promotion: 18. September 1940

BERLIN 1940

Willy Schultz, vorm. Druckerei Studentenwerk, Berlin N 4, Johannisstraße 1

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Berichterstatter: Prof. Dr. H. RIETSCHEL

Mit der Jahrhundertwende schien wieder einmal wie schon oft vorher in der Medizin ein neuer Stern aufzugehen, von dem man annahm, daß sein Glanz der Menschheit den erhofften Segen bringen würde; nämlich die Möglichkeit, die Krankheiten zu heilen und zu verbannen.

Die akzessorischen Nahrungsstoffe, von Funk später Vitamine genannt, fanden Eingang in den Bestand der ärztlichen Therapie. Die bei den Seefahrern gefürchtete Erkrankung — der Skorbut — wurde als Vitamin-C-Mangelkrankheit, und die Rachitis als Folge vitamin-D-armer Ernährung erkannt und durch Zugabe der fehlenden Stoffe zur Nahrung mit Leichtigkeit behandelt und geheilt. — Es dauerte jedoch gar nicht lange, da sah man, daß auch hier — bei diesen heilbringenden Stoffen — leicht des Guten zuviel getan werden konnte. Die neu gewonnenen Erkenntnisse von der Heilkraft des Lebertrans z. B. führten dazu, daß nun möglichst jedes Kind — und war es auch die Verkörperung der Gesundheit selbst — Lebertran einnehmen mußte, um eine vielleicht noch nicht ausgebrochene Rachitis zu verhüten.

Die gründliche Erforschung des Charakters der verschiedenen Vitamine, ihrer Zusammensetzung und schließlich ihre Darstellung begünstigte es, daß sie im Übermaß von Berufenen und Unberufenen dem menschlichen Körper zugeführt wurden.

Die vorliegende Arbeit soll nun in großen Zügen einen Überblick darüber geben, wie es im Lauf der Zeit gelang, die Gefahr, die zweifellos in diesem Zuviel des Guten liegt, zu erkennen.

Hypervitaminosis A.

Das fettlösliche Vitamin A übt eine elektive Wirkung auf das Epithel der Haut aus. Fehlt es in der Nahrung, so wird der Stoffwechsel der Epithelzellen gestört — es kommt zu Xeropathalmie, Hemeralopie und zu Kolpokeratose.

Das Vitamin findet sich vor allem in tierischen Fetten, aber auch in Gemüsen (in Form von Carotin).

Im Jahre 1929 berichten japanische Forscher Munheisa und Shugata[1]) von ihren Versuchen mit einem von ihnen hergestellten Präparat „Biosterin", welches reichlich Vitamin A enthält. Weiße

Ratten zeigten nach einer Medikation von 10 ccm/kg alsbald Zeichen von Apathie und Gewebeschlaffheit; Munheisa beobachtete Verminderung der Harnmenge, Vermehrung der Phosphorausscheidung, Verminderung der Mg-Ausscheidung und — als auffallendstes Symptom — Lähmung der Hinterbeine bei seinen Versuchstieren. Nach sieben Tagen gingen sämtliche Tiere ein. Die Untersuchung der Organe ergab ausgedehnte Gewebezerstörungen in den Verdauungsorganen und in der Muskulatur. Außerdem weisen die Forscher noch auf eine Leukopenie hin, die sie bei ihren Versuchstieren zu bemerken glaubten.

Anknüpfend an diese Beobachtungen untersuchte Rossi[2]) Ratten und Kaninchen. Bei letzteren fand er eine auffallende Vermehrung der Blutelemente, während die von ihm untersuchten Ratten Wachstumsstillstand und Diarrhöe zeigten. — W. v. Drigalsky[3]) und [4]) berichtete als erster ausführlich über die Symptome der Hypervitaminose A: Weiße Ratten magerten unter der A-Medikation zusehends ab. Sie erkrankten an Durchfällen und an Konjunktivitis sowie haemorrhagischer Rhinitis. Die Tiere wurden nach ihrem Tod sorgfältigst auf Gewebeschädigungen hin untersucht. Dabei zeigte es sich, daß vor allem das Parenchym der A-speichernden Organe schwer geschädigt war. Die auffallendsten Veränderungen zeigte die Niere. Die Glomeruli waren vergrößert, zum Teil blutgefüllt, der Kapselraum war verschmälert, das Endothel nekrotisch geworden. Das Epithel der Kanälchen war schollig zerfallen und vakuolig verändert. Es zeigte sich überall in den Zellen reichlich Fett und Kalk. Die ganze Niere bot das Bild einer schweren Glomerulo-Nephrose. An der Milz fiel besonders Wucherung und Vergrößerung der reticulo-endothelialen Zellen auf, die Pulpa trat stark hervor. Auch die Hoden waren pathologisch verändert. Es fand sich Atrophie und Nekrose der Kanälchen und — wohl als Folge davon — gestörte Spermiogenese. — Der Herzmuskel zeigte an verschiedenen Stellen hyaline Entartung und körnigen Zerfall. An einigen Stellen fehlte die Querstreifung. An allen Organen war eine auffallende Blutpigmentspeicherung und Diapedese festzustellen.

Collazo und Rodriguez[5]) schildern bei ihren Versuchstieren die gleichen Symptome am Lebenden. Sie machen noch besonders aufmerksam auf zwei Symptome, die man eigentlich gerade bei der A-Mangelkrankheit zu sehen gewohnt ist. Nämlich: Exophthalmus und hochgradiges Lidödem. Auch bei ihnen zeigen die Tiere den Wachstumsstillstand und spastischen Gang, sowie Haarausfall und Schuppenschwanz, jedoch gehen all diese krankhaften Erscheinungen nach Absetzen des Mittels mehr oder weniger vollständig zurück. In dem Bericht der Forscher wird auf Ausführungen von Roda hingewiesen,

der von einer allgemeinen Lipoidose des retikulo-endothelialen Systems — besonders der Leber — spricht. Gleichzeitig berichtet Roda von Störungen der Verknöcherung, multiplen Frakturen und von Schilddrüsenvergrößerung.

Die Frage, inwiefern das Vitamin A die Tätigkeit der Schilddrüse beeinflußt, wurde später dann noch mehrfach erörtert. So berichtet Baert[6]) von einer deutlichen Herabsetzung des Grundumsatzes durch hohe Dosierung von Vitamin A. Wendt[7]) bezeichnet Vitamin A und Thyroxin geradezu als Antagonisten. Daraus ergäbe sich die Möglichkeit, die Hypervitaminosis A eventuell durch Thyroxin günstig zu beeinflussen, wie es ja andererseits auch möglich ist, Hyperthyreosen erfolgreich mit Vogan zu behandeln. Die Erscheinung, daß Ratten und Meerschweinchen nach einer gewissen Zeit auf massive A-Dosierung mit plötzlichem Gewichtsabfall reagieren, ist nach Chevallier, Cornil et Chabre[8])[9]) so zu erklären, daß bei den Tieren erst ein Toleranzstadium überschritten werden muß, ehe es zur Giftwirkung des Vitamins kommt. Ob hier die Frage der Kumulation von Bedeutung ist, ist noch nicht erwiesen.

Eine ganze Reihe von Untersuchungen beschäftigen sich mit den Einzelsymptomen der A-Hypervitaminose. So schildert Buschke[10]) ausführlich die Erscheinungen am Auge der Ratte, wobei er zu den gleichen Ergebnissen kommt, wie vor ihm Collazo und Rodriguez. Sherwood, Brand und Roper[11]) berichten über eine interessante Erscheinung bei der weiblichen Ratte. Sie beobachteten exzessives Wachstum des Scheidenepithels und frühzeitiges Aussetzen des Oestrus. Ähnliche Beobachtungen machten Collazo, Torres und Sanchez-Rodriguez[12]). Danach wirkt das Wachstumsvitamin also — in großen Dosen angewandt — derartig, daß alle Vorgänge des Lebens beschleunigt werden — es also auch, je früher der Organismus reif wird, desto schneller zum Altern und Absterben desselben kommen kann.

Interessant ist jedoch vor allem die Wirkung des Vitamins A auf den Fettstoffwechsel. Wendt[13]) und an anderen Stellen Mc Coord und Luce-Clausen[14]) sowie Moll, Dallmer und Domagk[15]) haben darüber ausführlich berichtet. Übereinstimmend sprechen sich diese Forscher dahingehend aus, daß reichliche Vitamin-A-Zufuhr eine Lipoidämie bedingt. Es kommt dabei zu elektiver Verfettung der Kupfferschen Sternzellen, Fettspeicherung in der Hornschicht der Epithelien der Haut, ja — geradezu zu einer „Cholesterin-Blockierung der retikulo-endothelialen Zellen". Wendt erklärt diese Erscheinung damit, daß Vitamin A den Fettstoffwechsel drosselt, so daß es zu einer Störung der Lipoidverwertung kommt. Diese Untersuchungen wurden von Lasch[16]) auch auf den Menschen ausgedehnt. Er bemerkte nach einer Latenzzeit von

wenigen Tagen bei seinen Patienten einen deutlichen Cholesterinanstieg im Serum nach reichlichen Vogan-Gaben. Ein Fall von Leberzirrhose — für die bekanntlich Cholesterinmangel im Serum charakteristisch ist — zeigte ebenfalls Steigerung des Cholesterinspiegels im Blut, eine Feststellung, die nach Lasch eventuell dahingehend auszuwerten sein dürfte, bei solchen Krankheiten, die mit Hypocholesterinaemie einhergehen, eine Therapie mit hohen Vogan-Dosen zu versuchen.

Mit der Wirkung reichlicher Vogan-Gaben auf die Tuberkulose beschäftigt sich eine Arbeit von Hasselbach[17]). Hasselbach warnt vor Vitamin-A-Zufuhr, da er bei Meerschweinchen schwere Allgemein-Tbc nach Voganbehandlung auftreten sah. Daß Vogan auf das Wachstum der Krebszellen beschleunigenden Einfluß haben kann, wiesen Gordonoff und Ludwig[18]) experimentell nach. Die Verfasser halten jedoch den Vitamin-A-Entzug in der allgemeinen Krebsbehandlung nicht von praktischem Wert. — Das Speicherungsvermögen der Leber für Vitamin A untersuchte Iwataro Ikegaki[19]). Er benutzte für seine Versuche Biosterin, konnte jedoch im Gegensatz zu seinen Landsleuten keine Hypervitaminoseerscheinungen am Versuchstier feststellen. Er fand übrigens, daß das Speichervermögen nach einer gewissen Zeit absinkt, und daß z. B. durch gleichzeitige Gaben von Alkohol die Fähigkeit der Leber, Vitamin A zu speichern, stark vermindert wird.

Versucht man nun, den Begriff der Hypervitaminosis A scharf zu umreißen, so stellen sich einige ganz sinnfällige Symptome in den Vordergrund. Zunächst sei festgestellt, daß eine Hypervitaminose, zumindest beim Tier durch zahlreiche Versuche nachgewiesen, tatsächlich zustandekommen kann. Allerdings sind die Mengen, die im Experiment gebraucht wurden, ungeheuer groß. Bomskow[20]) gibt als Giftgrenzwert etwa 1000—2000 RE an. Haarausfall, Konjunktivitis und Exophthalmus sowie Spontanfrakturen sind als äußerliche Merkmale charakteristisch Histologisch kennzeichnen die A-Hypervitaminose Lipoidspeicherung in den Endothelien verschiedener Organe, Lipoidaemie, Verfettung der Leber und eine gewisse Mineralverarmung der Knochen. Hinzuzufügen ist noch, daß das Provitamin A als ungiftig anzusehen ist.

Die Therapie der Hypervitaminosis A besteht selbstverständlich zunächst darin, daß das Vitamin A aus der Nahrung ausgeschaltet wird. Außerdem kommt eventuell das obenerwähnte Thyroxin als Therapeutikum in Frage. Ein weiteres Mittel wird von Wendt und Schröder[21]) angegeben — nämlich Zugabe von Vitamin C in der A-Medikation entsprechenden Dosen. Das Vitamin C vermag die Wirkung des A herabzusetzen, so daß es bei gleichzeitigen Gaben von A und C nicht zu den typischen Erscheinungen kommt. In ähnlicher Richtung bewegen sich die Angaben von Kanter[22]) und Bell, Gregory und Drummond[23]),

wonach es möglich ist, durch Verabreichung von Vitamin B in Form von Hefe sowohl den Gewichtssturz als auch die Wachstumshemmung beim A-hypervitaminotischen Tier zu verhindern.

Hypervitaminosis B

Der B-Komplex, eine Reihe wasserlöslicher, einander strukturell verwandter Vitamine, findet sich in Hefe, Reiskleie und Getreidekeimlingen. Fehlt das Vitamin B_1 so erkrankt der Körper an Beri-Beri und polyneurotischen Erscheinungen. Vit. B_2 wie auch B_1 bewirken ein normales Wachstum des Organismus.

Die Frage, „ist das Vitamin B (B_1 und B_2) giftig", kann wohl mit ziemlicher Sicherheit mit „nein" beantwortet werden. So bemühten sich Helmer[24]), Kuhn[25]), Demole[26]), Widenbauer Wedemeyer[27]) mit Erfolg um den Nachweis der Unschädlichkeit des Laktoflavins. Helmer erklärt die Ungiftigkeit des Vitamins B_2 mit der reichlichen Ausscheidung im Harn nach Überdosierung. Jedoch liegen verschiedene Berichte vor, aus denen hervorgeht, daß eine schädigende Wirkung von B_1 unter Umständen nicht ganz auszuschließen ist. Scheer[28]) berichtete schon im Jahre 1925 über Versuche mit Hevitan an Ratten. Die Tiere zeigten auffallende Hypertrophie des lymphatischen Apparates, hochgradige Thymusvergrößerung, leichte Milzvergrößerung und ebenfalls eine Vergrößerung des Herzens. Aus seinen Ergebnissen schloß Scheer damals, „daß der Status thymico-lymphaticus unter Umständen eine relative Hypervitaminose besonders empfindlicher Kinder sein könnte". Für die Richtigkeit dieser Erwägung fand sich jedoch keinerlei Unterlage.

Über Gewichtsverlust bei Tauben, die mit Reiskleie und Bierhefe gefüttert wurden, berichtete Bagnacci[29]). Ebenfalls an Tauben durchgeführte Versuche von Murza-Murzicz[30]) ergaben Hypocalcämie in allen Organen außer in der Leber. Hecht und Weese[31]) stellten 1937 mit Betaxin Versuche an Mäusen an: Injektionen i. v. von 150 mg/kg führten bei allen Tieren zu schnellem Tod. Bei subkutaner Injektion von 750 mg/kg verfielen die Tiere alsbald in Zuckungen und verendeten darauf. Bei protrahierter Zufuhr wurde, bevor der Tod eintrat, Diurese und Grundumsatzsteigerung bemerkt. Die Verfasser stellen fest, daß es sich hier unbedingt um akut-toxische Wirkung des Vitamin B_1 handeln muß. Perla[32]) berichtet ebenfalls von ungünstigem Einfluß des Betaxin auf seine Versuchstiere. Die Wachstumskurve stieg bei Ratten durch Generationen hindurch an. Jedoch schon in der ersten Generation

zeigten sich Störungen des Stillvorgangs. Gleichzeitig nahm die Sterblichkeit der Jungen zu. Interessant ist noch eine Mitteilung von Stähler[33]. Bei verschiedenen schwangeren Frauen hatten sich gegen Ende der Gravidität Erscheinungen von B_1-Hypovitaminose eingestellt. In allen Fällen wurde der Zustand der Kranken schnell durch Betaxin geheilt. Bei einer Patientin jedoch traten die Wehen etwa 4—5 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin auf. Stähler glaubt, die Ursache hierfür in einer Überempfindlichkeit der Patientin gegen die reichliche B_1-Medikation zu sehen.

Die Ungiftigkeit des Laktoflavins scheint durch die obenerwähnten Untersuchungen erwiesen zu sein. Inwieweit man von einer Toxizität des Vitamins B_1 sprechen kann, richtet sich wohl in gewisser Weise nach der Disposition des behandelten Organismus. Von einer regelrechten Hypervitaminosis B zu sprechen, wäre unberechtigt, da die bisherigen Beobachtungen eher dafür sprechen, daß es sich bei den Versuchen um eine gewisse Überempfindlichkeit des Organismus gehandelt haben könnte.

Hypervitaminosis C

Das wasserlösliche Vitamin C, die l-Askorbinsäure, ist in fast allen Früchten enthalten. Sein Mangel in der Nahrung bewirkt das Auftreten praeskorbutischer Zustände — ja die Erkrankung an schwerem Skorbut selbst, bei Kindern an Möller-Barlowscher Krankheit. Leichte Mangelerscheinungen sind: Müdigkeit, Schwäche und Neigung zu Blutungen.

Untersuchungen von Steep und Schröder[34] und Vetter und Winter[35] aus dem Jahre 1936 bewiesen, daß eine Hypervitaminosis C nicht existiert. Eine Erklärung dafür liegt in dem Umstand, daß die Askorbinsäuremengen, die vom Organismus nicht benötigt werden, prompt im Harn ausgeschieden werden. Trotz dessen sind aber im Laufe der Zeit einige Beobachtungen gemacht worden, die darauf schließen lassen, daß die Askorbinsäure in großen Mengen immerhin einen gewissen Einfluß auf einige Regulationen des Körpers gewinnen kann, so daß es zu leichten pathologischen Störungen kommen kann.

Nach Widenbauer[36][37] beruht dies auf einer Idiosynkrasie des Organismus. Widenbauer stellte an Säuglingen nach hoher C-Medikation das Auftreten vom Symptomen fest, die allgemein als Zeichen von allergischen Reaktionen bekannt sind: Dermographismus, Erytheme

an Brust und Bauch, Urticaria und Oedeme. Bei Gaben von 600—850 mg Askorbinsäure pro die war die Erregbarkeit des Vagus deutlich gesteigert. Über diesen Einfluß des Vitamin C auf den Vagus berichten auch Bruch und Vasilescu[38]) sowie Supniewski und Hano[39]).

Über Steigerung der Peristaltik berichten Viallefont und Diacono[40]) und Schade[41]). Schade weist als erster auf die Wirkung des Vitamin C auf das weiße Blutbild hin. Bei seinen Patienten trat im Lauf der Behandlungszeit eine erhebliche Leukopenie auf. Diese Tatsache wurde schon mehrfach therapeutisch ausgenutzt. So behandelten Eufinger und Gaethgens[42]) myeloische Leukämie erfolgreich mit Vitamin C. Andreu-Urra und Regli[43]) berichten anknüpfend an diese Mitteilung ebenfalls über auffallenden Leukozytensturz bei einem Fall von myloischer Leukämie und bei hochgradiger Hyperleukozytose bei einem Rektum-Ca nach der Behandlung mit reichlichen Gaben von Askorbinsäure. Eine andere Wirkung massiver C-Dosen auf das Blut wird von Cotti und Larizza[44]) und T i s l o w i t z[45]) angegeben. Patienten mit normaler Blutgerinnungszeit zeigten Erhöhung, Patienten mit haemorrhagischer Diathese oder Haemophilie Herabsetzung der Gerinnungszeit, wenn sie mit etwa 500 mg Vitamin C pro die behandelt wurden. Nach Cotti ist diese Erscheinung als „Ausdruck einer paradoxen Reaktion" zu bewerten. Die Versuche von Tislowitz, die an Hunden angestellt wurden, ergaben ebenfalls Verlängerung der Gerinnungszeit beim gesunden Tier. Der Wassergehalt des Blutes erwies sich dabei als vermehrt. Eine interessante Mitteilung aus neuester Zeit stammt von Rietschel[98]). In einem Vortrag berichtete Rietschel, daß er bei allen Säuglingen, die mit hohen Askorbinsäuremengen behandelt wurden, einen auffälligen Thromboytenanstieg feststellen konnte. Daneben stellte sich bei den Kindern zunehmende Unruhe und Schlaflosigkeit ein, so daß man in mehreren Fällen das Vitamin C aus der Behandlung ausschalten mußte. Nach Rietschel ist also die Gefahr einer Überdosierung von Vitamin C durchaus denkbar und daher in der Therapie zu berücksichtigen. Eingehende Untersuchungen stellte Kreitmair an. Er beobachtete, daß die Atemfrequenz abnimmt und die Herztätigkeit gehemmt wird, wenn man das Vitamin C überdosiert. Gleichzeitig wird die grundumsatzsteigernde Wirkung von Thyroxin erhöht und die blutdrucksteigernde und uteruskontrahierende Wirkung des Adrenalins bedeutend heraufgesetzt.

Zusammenfassend läßt sich über das Vitamin C in hohen Dosen sagen, daß es eine gewisse Wirkung auf den Vagus und auf das Blut ausübt, daß man jedoch nicht von einer Gefahr der Überdosierung sprechen kann, da im allgemeinen der Organismus sich durch erhöhte C-Ausscheidung zu schützen vermag.

Hypervitaminosis D

Vitamin D ist fettlöslich und findet sich vor allem in tierischen Fetten. Es steht in engster Beziehung zum Kalk- und Phosphatstoffwechsel des Körpers. Sein Mangel bewirkt das Entstehen der Rachitis — einer schweren Erkrankung besonders des kindlichen Skeletts.

Ist die Existenz einer Schädigung durch die Vitamine B und C stark anzuzweifeln, wenn nicht gar überhaupt abzulehnen, so ist bei dem Vitamin D die Frage „Gibt es eine Hypervitaminosis D" durchaus zu bejahen. Durch zahllose Versuche, wissenschaftliche Erörterungen des Für und Wider, durch genaueste Studien klinischer Symptome und die Ergebnisse mehrerer Sektionen wurde klar bewiesen, daß die Möglichkeit einer Gefährdung des Organismus durch das Vitamin D durchaus bei jeder Verordnung von D-Präparaten zu bedenken ist.

Der erste Wissenschaftler, der auf das Vitamin D als Ursache von Krankheitserscheinungen hinwies, war Agduhr[46—50]). Ihm fielen bei Tierversuchen bestimmte Gewebeschädigungen und Funktionsänderungen auf, die er sich zunächst nicht erklären konnte. Durch genaue Überprüfung aller Faktoren, die diese Veränderungen hätten auslösen können, kam er schließlich darauf, den dem Versuchstier gegebenen Lebertran als die schuldige Ursache zu nennen. Die von ihm beschriebenen Symptome sind: Apathie, Durchfälle, Polyurie, Ekzeme, subkutane Oedeme, Veränderungen des Blutbildes (Abnahme der Erythrocytenwerte), Funktionsstörungen des roten Knochenmarks (Auftreten großer Blutplättchenformen, Zunahme der Polymorphkernigen mit später auftretender Leukopenie), Haemorrhagien im Herzmuskel, Hypertrophie des lymphoiden Gewebes, Pigmentatrophien, Schleimhautulzerationen, Ikterus, Nekrosen in Leber und Pankreas und nephroseartige Krankheitsbilder. All diese Erscheinungen beschreibt Agduhr schon in seiner ersten Veröffentlichung im Jahre 1926. Weitere Publikationen beschreiben dann die histologischen Veränderungen — vakuolige Degeneration, albuminöse und hyaline Degeneration, Zellinfiltrationen, Anhäufungen von Pigment, bindegewebige Umwandlung und Verkalkungen. Agduhr fand, daß die stärksten Gewebeschädigungen in der Niere und Leber zu finden waren; daneben vor allem im Herzen. Untersuchungen des Herzens ergaben Dilatation des rechten Atriums und Ventrikels und im Elektrokardiogramm Überleitungsstörungen. — Diese Veröffentlichungen erregten großes Aufsehen und gaben Anlaß zu neuen Untersuchungen und leidenschaftlicher Polemik. — Henriksen[51])[52]) erörtert die Frage nach dem toxischen Faktor und muß die von Agduhr beschriebenen Erscheinungen zum größten Teil bestätigen. So findet er Zellkernschwund in allen Geweben, Zer-

störung der Knochenstruktur — ähnlich wie sie bei Arthritis deformans gefunden wird, nämlich Rindenverdickung und Markhöhlenvergrößerung. Außerdem Zerstörung der Tubuli contorti und danach der Tubuli recti in den Nieren. Zerstörung des Mark- und Rindengewebes in den Nebennieren. — Die elektrokardiographischen Untersuchungen Agduhrs lehnt er als nicht beweiskräftig ab.

Dagegen können Jundell und Stenström[53]) bei Ekg-Untersuchungen an Kindern ebenfalls eine Blockierung des Überleitungssystems verbunden mit Myokardschädigung feststellen. Sichtbar wird das in einer Verlängerung der Qu-R-S-Zeit und Erhöhung der T-Zacke — eine Erscheinung, die an das Ekg. bei Infektionskrankheiten erinnert. Die Verfasser nennen in ihrer Veröffentlichung folgende Dosierungen: 3 Teelöffel Lebertran pro die wurden 6 Wochen hindurch verabreicht. Nach einem Monat schon zeigte der Herzmuskel weitgehende Degenerationen. Dabei machten Jundell und Stenström darauf aufmerksam, daß bei Verabreichung von Lebertran in Emulsion die elektrokardiographischen Veränderungen noch erheblich früher zutage traten. — Malmberg[54]) veröffentlicht im Jahre 1928 einen ausführlichen Sektionsbericht über ein vier Monate altes Kind, welches vom zweiten Lebensmonat an mit Lebertran behandelt worden war und bei dem sich die von Agduhr beschriebenen Symptome am Herzmuskel-Zellkernschwund und bindegewebige Degeneration — in auffälligstem Maße gezeigt hatten. Ein anderes Kind — wie das erste eine Frühgeburt — war in gleicher Weise behandelt worden. Es starb im Alter von sechs Monaten, und bei der Sektion zeigten sich wiederum pathologische Veränderungen an Herz und Leber — die, wie Malmberg beweist, nichts mit der den Tod herbeiführenden Pneumonie zu tun haben konnten, sondern den gesamten Umständen nach eine Folge der Lebertranbehandlung waren. —

Etwa um die gleiche Zeit, als in Skandinavien das Interesse für die D-Hypervitaminose erwachte, teilte Pfannenstiel[55]) [56]) in der Münch. Med. Ges. einige Beobachtungen über die Wirkung bestrahlten Ergosterins in Form von Vigantol mit: Versuchstiere sollten mittels Vitamin D resistenter gegen Typhus gemacht werden. Bei Erhöhung der Vitamindosen wurden die Tiere alle kachektisch und gingen ein. Schon damals warnte Pfannenstiel vor einer unbedenklichen Vigantolverabreichung an gesunde Kinder. Er wurde darin unterstützt von v. Pfaundler[57]), welcher die Frage aufwarf, ob nicht das Vigantol nicht als Heilmittel, sondern eher als ein die Gewebe verkalkendes Gift anzusehen sei. Noch im selben Jahr berichtete Wurzinger[58]) über dyspeptische Erscheinungen. Erbrechen und deutliche Verstärkung der Kraniotabes bei rachitischen Kindern, die zwei Monate lang mit Vigantol behandelt worden waren. Auffällig war es, daß unter seinen kleinen Patienten neun Frühgeburten

waren, die nach zunächst gutem Behandlungserfolg plötzlich Zeichen schwerster Erkrankung zeigten, wobei es bei einigen Kindern zum Exitus letalis kam. Bamberger und Spranger[59]) behandelten tuberkulöse Kinder mit Vigantol. Fast alle Kinder zeigten schon nach kurzer Zeit Besserung der spezifischen Prozesse — jedoch erhebliche Verschlechterung ihres Allgemeinbefindens. Im Vordergrund standen dabei Nierenschädigungen. Das Konzentrationsvermögen und die Wasserausscheidung sanken ab, die N-Ausscheidung verringerte sich, im Sediment zeigten sich Erythrocyten und Zylinder, in einem Fall kam es sogar zu Anurie. Dabei zeigte sich bei allen im Blutbild eine Anämie. Bei Absetzen des Vigantols besserte sich der Zustand der Kinder wieder, um nach erneuter Verabreichung schneller als beim erstenmal aufzutreten.

Die Veröffentlichung von Putschar[60]) bewies wohl am deutlichsten, welche verheerenden Wirkungen Vigantol in hohen Dosen (10 Tr. pro die über 96 Tage) im Organismus hervorzurufen vermag. Das von ihm sezierte Kind hatte schon am 70. Behandlungstag die ersten Anzeichen einer Nierenschädigung gezeigt (Leuko, Alb., Kristalle). Bei der Sektion erwies sich die Niere als außerordentlich stark geschädigt: Die Glomeruli zeigten hyaline Umwandlung, in den Schaltstücken fanden sich Kalkablagerungen und auch das Zwischengewebe war verkalkt. Die größten Kalkherde lagen an der Rinden-Markgrenze. — Eine starke Verfettung der Leber wird ebenfalls im Sektionsbericht erwähnt.

Einen weiteren Beitrag durch das Experiment lieferten Fischl und Epstein[61]). Sie fanden bei Kaninchen schwerste Augenveränderungen im Sinne einer Katarakt. Die Media der V. cava sup. war vollständig verkalkt, die Leber zeigte große Kalkherde, Nekrosen und Bindegewebsvermehrung.

György[62]) berichtet über einen Säugling, der prophylaktisch mit Vigantol (10 Tr. pro die) behandelt worden war. Schon nach drei Wochen erkrankte das Kind unter Nierenerscheinungen. Eine röntgenologische Untersuchung zeigte, daß sich an den langen Röhrenknochen subepiphysäre Aufhellungszonen gebildet hatten, die nach Aussetzen der Behandlung allmählich diaphysenwärts wuchsen und noch nach mehreren Monaten im Röntgenbild gut zu erkennen waren. György deutet diese Erscheinung als Folge einer Kalkmobilisation aus dem Skelett.

Ein interessanter Sektionsbericht von Strauß[63]) beschäftigt sich mit den Verkalkungen der Gefäße. Immer ist es die Media, welche die ersten Kalkablagerungen zeigt. Später zeigt die Intima krankhafte Erscheinungen (zellige Wucherungen und hyaline Quellung). Am Knochen beschreibt Strauß „kalzifizierende und rarefizierende" Pro-

zesse sowie vereitige Knorpelverkalkung. Er vergleicht das Bild mit demjenigen bei Osteogenesis imperfecta.

Mit der Pagetschen Ostitis deformans vergleicht Weinmann[64]) einen Zustand, den er an den Knochen vigantolbehandelter Patienten beobachtete. Die lamellöse Struktur der Compacta war aufgesplittert, ihre Resorption und Neubildung war verstärkt, es traten gehäuft periostale und endostale kalkreiche Neubildungen auf, so daß der Knochen ein mosaikähnliches Bild bot.

Neben diesen ausführlichen Berichten über Vigantolschäden finden sich in der Literatur häufig kürzere Hinweise auf gewisse — vielleicht weniger auffällige — Symptome; so sahen Nitschke und Schneider[65]), daß Vigantolvergiftung von erheblicher Grund-Umsatzsteigerung begleitet war. Sie stellten bei ihren Untersuchungen außerdem eine extreme Hyperphosphatämie fest. Warkany und Wasitzky[66]) bestätigen diese Wahrnehmung.

Nitschke[67]) untersucht die verschiedenen morphologischen Zustandsbilder der Schilddrüse: bei kleinen Vigantoldosen wurden die Follikel kolloidfrei und es entstand in der Schilddrüse hohes Zylinderepithel. Bei hohen Vigantoldosen wurde die Drüse wieder kolloidreich und das Epithel flach. Nitschke versucht, diese Beobachtungen mit der Wirkung des D-Faktors auf das lymphatische System in Verbindung zu bringen, welches ja die verschiedenen Zustandsbilder der Glandula thyreoidea weitgehend beeinflußt.

Schretter und Haslhofer[68]) berichten über das Auftreten einer starken extrarenalen Azotaemie, Rest-N-Steigerung und über urämische Zustände als Folge der starken Anhäufung von Eiweißabbauprodukten, welche durch Stoffwechselstörungen bedingt und besonders durch Störung im Kalkstoffwechsel erschwert werden.

Daß Lebertran und Vigantol eine schädliche Wirkung haben können, war durch die obenerwähnten Autoren bewiesen worden. Die Frage, welche Stoffe in den Präparaten dabei in erster Linie beteiligt sind, war noch näher zu untersuchen.

Es ist bekannt, daß im Vigantol und ebenso im Lebertran das Vitamin A mitenthalten ist. Daher war es verständlich, daß man zunächst versuchte das Vitamin A als das die Erscheinungen auslösende Moment anzusehen. — Die antirachitische Substanz im Lebertran und Vigantol ist aber das bestrahlte Ergosterin, also — das Vitamin D. Weitgehende Untersuchungen bewiesen eindeutig, daß das bestrahlte Ergosterin und in diesem der toxische Faktor (von Windaus durch Behandlung des Ergosterins isoliert) die Ursache der Hypervitaminosis D ist. Eine äußerst reichhaltige Zahl von Tierversuchen und Beobachtungen am Menschen beweist die Richtigkeit der Annahme Pfannen-

stiels, das Vitamin D sei wohl im Falle einer rachitischen Erkrankung ein wertvolles Heilmittel — beim Gesunden jedoch unbedingt als ein schädliches Gift anzusehen. Alle Versuche mit bestrahltem Ergosterin in massiven Dosen zeigen die Wirkungen dieses Stoffes, der dem Kranken zum Segen — dem gesunden Organismus jedoch zur größten Gefahr werden kann. Da diese einzelnen Versuche fast alle die Ergebnisse der obengenannten Forscher bestätigen, erübrigt es sich, sie alle einzeln anzuführen. Eine kurze Zusammenfassung der Versuchsergebnisse mit bestrahltem Ergosterin soll das Bild der Hypervitaminosis D noch einmal kurz beleuchten.

Im Vordergrund steht die Mobilisation des Kalkstoffwechsels. Der im Knochen enthaltene Kalk wird da, wo der Kalk in der Nahrung fehlt, dem Gewebe entzogen und an anderer Stelle deponiert. Die für die Kalkablagerung empfindlichsten Gewebe sind die Gefäße und — wohl im Zusammenhang damit — die am meisten durchbluteten Organe: Niere, Leber, Herz, Lunge, Magen, Darm [73]). An den Gefäßen ist es stets die Media [70]) [72]), die zuerst Kalkanreicherung zeigt — im Gegensatz zur Atherosklerose, wo die Intima zuerst befallen wird [71]). In den parenchymatösen Organen kommt es zu bindegewebiger Degeneration, zu herdförmigen Kalkablagerungen, zu Nekrosen.

Kreitmair und Moll [74]) beschreiben die Befunde an ihren Versuchstieren folgendermaßen: Kalk findet sich in der Gefäßwand, in der Lunge, Magenwand, in Herz und Nieren. Die Milz wird atrophisch, die Dünndarmschleimhaut ist haemorrhagisch entzündet und zeigt Tendenz zu Geschwürsbildung. Dementsprechend machen sich am Lebenden bestimmte Stoffwechselstörungen empfindlich bemerkbar. Im Vordergrund steht hier die Erkrankung der Nieren im Sinne einer Nephrose und in schweren Fällen einer Nephrosklerose.

Der Knochen des D-hypervitaminotischen Organismus zeigt Aufhellungszonen, Neigung zu Spontanfrakturen [75]), welche durch erhöhte Resorption begünstigt werden [76]), an anderen Stellen exzessive Verkalkungen [77]) [78]) bis zum Bild der Eburnisation [81]). Am Periost kommt es zu Verstärkung des Bindegewebslagers [79]) [80]), wodurch die Heilung der Frakturen verzögert wird.

Untersuchungen des Serums ergaben, daß unter dem Einfluß der Ergosterinbehandlung der Serum-Ca-Spiegel erhöht [81–86]) und der Phosphatgehalt herabgesetzt wird. Man nimmt an, daß der Calcinosefaktor diese Senkung des Phosphorspiegels im Blut bedingt [87–89]). Eine Verminderung erfährt ebenfalls der Mg-Spiegel [90]).

Die schädigende Wirkung auf den Darm wurde durch verschiedene Tierexperimente bewiesen. Schon früher hatte v. Pfaudler dyspeptische Zustände an seinen kleinen Patienten beobachtet. Hottinger [91]) berichtet

von einem Fall, bei dem sich eine toxische Enteritis nach Vitamin-D-Medikation merklich verschlimmerte. Untersuchungen an Hunden[92]) und an der Maus[93]) ergaben, daß es durch bestrahltes Ergosterin zunächst zu starker Hyperaemie mit Blutextravasation in das Darmlumen kommt, daß danach kleine Ulcerationen und als stürmischste Krankheitserscheinung Intussuszeption auftreten können, welche unter Umständen den Tod herbeiführen.

Über lokale Gewebsverkalkung nach subkutaner Zufuhr von bestrahltem Ergosterin berichten v. Brand und Holtz[94]). An der Injektionsstelle zeigten sich Kalkablagerungen in der Subkutis. Diese Beobachtung wurde von anderen Forschern bestätigt[95]). — Daß die starke Wirkung auf die Gefäße sogar zu Verzögerung der Wundheilung führen kann, zeigte eine Untersuchung von Tamann[96]), welcher im Granulationsgewebe nach örtlicher Vitasterinapplikation zahlreiche Medianekrosen feststellte.

In einer Arbeit von Göttche und Kellner[97]) sind die toxischen Dosen verschiedener Vitamin-D-Präparate zusammengestellt. So beträgt die toxische Dosis des bestrahlten Ergosterins 10 000 Einheiten — eine Menge, die in der Therapie im allgemeinen nicht gebräuchlich ist. Das gleiche gilt für das Vigantol. Es ist also in gewisser Weise berechtigt, wenn Kreitmair und Moll die Anwendung des Vigantols für gefahrlos halten. Immerhin sind aber die verschiedensten Schädigungen durch Überdosierung von Vitamin D nicht nur am Tier, sondern auch beim Menschen beobachtet worden.

In den letzten Jahren ist es nun gelungen, Vitamin D — in Form von Vigantol — in kristallinischem Zustand herzustellen. Die mit diesem kristallinischen Präparat, in welchem zwar der Calcinosefaktor noch enthalten ist, die toxischen Bestrahlungsprodukte jedoch in weit geringeren Mengen vorhanden sind, angestellten Versuche zeigten, daß die Störungen nach reichlichen Vigantolgaben — in Vigantolstößen und protrahiert angewendet — sich nur noch ganz selten bemerkbar machen. Mitteilungen von Bansi[99]), Reed[100]) und Rominger[101]) bestätigen die Beobachtungen. Laquer[102]) empfiehlt daher, bei allen den Fällen zumindest, in denen größere Dosen Vitamin D in Anwendung kommen sollen, sich des kristallinisch gewonnenen Vigantols zu bedienen.

Die Vitamine sind aus der Therapie nicht mehr wegzudenken. Den ungeheuren Nutzen, den ihre Kenntnis dem menschlichen Organismus bringt, wird niemand verkennen. Wie nötig sie für eine gesunde, zweckmäßige Ernährung sind — das weiß heute jeder Laie. Es ergibt sich aber aus den zahlreichen Forschungen, die über die Wirkungen der Vitamine angestellt wurden, unbedingt die Forderung, daß die akzessorischen Nährstoffe da, wo sie in größeren Mengen angewandt

werden sollen, mit größter Vorsicht verordnet werden müssen. — Verordnet — d. h. also, daß der Arzt zu bestimmen hat, in welchem Fall sie in größeren Mengen der Nahrung zugesetzt werden sollen und in welchen Mengen sie einzunehmen sind. Sie sollen möglichst nur da, wo sie wirklich fehlen, gegeben werden, weil sie, wie gerade die Versuche mit Vitamin D zeigten, schon in der Prophylaxe sich dahingehend auswirken können, daß ihr Segen zum Unsegen wird.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe verfertigt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Marianne Schaede.

Herrn Professor Rietschel danke ich herzlichst für die freundliche Überlassung des Themas und Übernahme des Referates.

Schrifttum.

1) Munheisa u. Shugata: ref. bei Agduhr: Changes in the Organism caused by Cod liver Oil added to the Food.

2) Rossi: Gibt es eine A-Hypervitaminose? Ztschr. f. Vitaminforschg. 1933, 2/194.

3) v. Drigalski: Über Schädigung durch Vitamin A. Klin. Wschr. 1933. 1/308.

4) v. Drigalski u. Laubmann: Über Schädigungen durch Vitamin A. Klin. Wschr. 1933. 2/1171.

5) Collazo u. Rodriguez: Hypervitaminose A. Die Symptomatologie der Durchfütterung von reinem A-Vitamin an jungen Ratten hervorgerufenen Hypervitaminose A. Klin. Wschr. 1933. 2/1732, 1768.

6) Baert: Contribution à l'étude des variations du métabilisme sous l'influence de la vitamine A. Pharmaz. Diss. Marseille 1934. Referat.

7) Wendt: Schilddrüse und Vitamin A. Med. Klin. 1936. 27.

8) Chevallier, Cornil et Chabre: Sur l'influence de doses massives de vitamine A chez des animaux soumis à un régime normal. Ref. Compt. rend. soc. biol. 1934, 115; 541.

— Sur l'influence de doses massives de Vitamine A chez des animeaux soumis à un régime normal — et chez les animaux carancés. Compt. rend. soc. biol. 1934, 115; 543. Referat.

10) Buschke: Die Vitamine in der Ophthalmologie. Ztschr. f. Vitaminforschg. 5; 37. 1936.

11) Sherwood, Brand and Roper: Changes in the vaginal epithelium of the rat on an excessive vitamin A-Diat. J. Nutrit. 1936. 11/593. Referat.

12) Collazo, Torres u. Sanchez-Rodriguez: Das A-Vitamin und der Cholesterinstoffwechsel. Klin. Wschr. 1934. 2/1678.

13) Wendt: Hypercholesterinaemie u. Vitamin A. Dtsch. Med. Wschr. 1936. 2/1213.

14) Mc Coord and Luce-Clausen: The storage of Vitamin A in the liver of the Rat. J. Nutrit. 1934; 7/557. Referat.

15) Moll, Dalmer, Domagk: Zeitschr. f. Vitaminforschung. Bd. 5. 1934. Referat.

16) Lasch: Über die Wirkung des Vitamins A auf das Serumcholesterin beim Menschen. Klin. Wschr. 1934. 2/1534.

17) Hasselbach: Vitamine und Tuberkulose. Ztschr. f. Vitaminforschung. 7/152.

18) Gordonoff u. Ludwig: Bedeutung der Vitamine in der Krebstherapie. Zeitschr. f. Krebsforschung. 1937. 46/73.

19) Iwataro Ikegaki: Die Bedeutung der Leber bei der Überdosierung des A-Vitamins und des Karotins. Ztschr. f. Vitaminforschung. 7/113.

20) Bomskov: Methodik der Vitaminforschung.

21) Wendt u. Schröder: Antagonismus der Vitamine A und C. Ztschr. f. Vitaminforschung. 4/206.

22) Kanter: Beeinflussung der A-Hypervitaminose junger Ratten durch Hefeverabreichung. Klin. Wschr. 1934. 2/1157.

23) Bell, Gregory, Drummond: Studies of the alleged toxic action of cod liver oil and concentrates of Vitamin A. Ztschr. f. Vitaminforschung. 1933. 3/161.

24) Helmer: J. Nutrit. 1937. 13. Referat.

25) Kuhn: Ist Lactoflavin giftig? Klin. Wschr. 1938. 1/222.

26) Domole: Verträglichkeit des Lactoflavins. Ztschr. f. Vit.-Forsch. 7/138.

27) Widenbauer und Wedemeyer: Vitamin B_2-Hypervitaminose? Ztschr. f. Vit.-Forsch. 7/322.

28) Scheer: Bericht in der Tagg. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilkde. 1925. Münch. Med. Wschr. 1925, S. 2167. Referat.

29) Bagnacci: Ricerche con la vitamin B iperdosato. Controlli della presunta „ipervitaminosi B". Bichim. e Ter. sperim. 1932. 19/295. Referat.

30) Murza-Murzicz u. Bohdanowiczowna: Über den Einfluß von Vitamin-B-Mangel und -B-Überschuß auf den Ca- und Mg-Gehalt der Gewebe bei Tauben. — Biochem. Ztschr. 1936, 139, 284.

31) Hecht u. Weese: Pharmakologisches über Vitamin B_1 (Betaxin). Klin. Wschr. 1937. 1/414.

32) Perla: Toxic effects of an Excess of Vitamin B_1 in Rats. Proc. soc. exp. biol. med. 1937. 37/169. Referat.

35) Stähler: B_1-Hypovitaminosen in der Schwangerschaft. Münch. Med. Wschr. 1937. 327.

34) Stepp u. Schröder: Über die Beziehungen des Vitamin C zum Stoffwechsel des Carcinomgewebes. Ztschr. f. experim. Med. 1936. 98/611.

35) Vetter u. Winter: Vitamin C als Ernährungsproblem. Ztschr. f. Vit.-Forsch. 7/173.

36) Widenbauer: Toxische Nebenwirkungen von Ascorbinsäure-C-Hypervitaminose? Klin. Wschr. 1936. 2/1158.

37) Widenbauer: Ascorbinsäurestudium an Säuglingen. Klin. Wschr. 1936. 1/815.

38) Bruch u. Vasilescu: Die Wirkung des C-Vitamins auf die Blutgefäße. Klin. Wschr. 1936. 1/490.

39) Supniewski u. Hano: Über einige pharmakologische Eigenschaften der C-Ascorbinsäure. Naunyn-Schmiedebergs Archiv 1935. 178 u. 508.

40) Viallefont et Diacono: Le rôle des vitamines en ophthalmologie. Arch. d'ophthalmol. 1935. 52/723. Ref.

41) Schade: Klin. Wschr. 1935. 1/60.

42) Eufinger, Gaethgens: Über die Einwirkung des Vitamin C auf das pathologisch veränderte weiße Blutbild. Klin. Wschr. 1936. 1/150.

43) Andreu-Urra u. Regli: Wirkung von Ascorbinsäure auf das weiße Blutbild. Klin. Wschr. 1937. 1/421.

44) Cotti u. Larizza: Über den Einfluß der Ascorbinsäure auf die Blutgerinnung. Klin. Wschr. 1936. 227.

45) Tislowitz: Wirkung der l-Ascorbinsäure auf die Gefäße und auf die Blutgerinnungszeit. Klin. Wschr. 1936. 1/830.

46) Kreitmair: Beiträge zur Pharmakologie der Ascorbinsäure. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1934. 176/326.

47a) Agduhr: Changes in the Organism caused by Cod liver oil added to the Food. Acta Paediat. Vol. VI. 1926. S. 165.

b) — The changes in the Heart through the presence of Cod Liver Oil in the Food. Acta Paediat. Vol. V. 1926. S. 319.

48) Agduhr: Are the so called A-vitamins in Cod liver Oil the cause of its toxic effect on the organism. Acta Paediat. Vol. VII. 1928. S. 289.

49) Agduhr u. Stenström: The Appearance of the Electrocardiogram in Heart Lesions produced by Cod Liver Oil Treatment. Acta Paediat. Vol. VIII. 1928/29.

50) Agduhr: Experiments in rats as evidences of the toxical influences of cod liver oil in man. Ztschr. f. Vit.-Forsch. 1934. 3/99.

51) Henriksen: A reply to Agduhrs Criticism of my Paper: „General cell degeneration a result oft vitamine A deficiency, Cod liver oil in larges doses." Acta Paediat. Vol. IX. 1929/30. p. 154.

52) Henriksen: General cell degeneration a result of vitamine A deficiency, Cod liver oil larges doses. Acta Paediat. Vol. VIII. 1928/29. p. 397.

53) Jundell u. Stenström: A study of the electrocardiogram in infants of normal conditions and during treatment with cod-liver oil and vigantol. Acta Paediat. 1931. 12/3.

54) Malmberg: Some histological organic changes after cod-liver oil medication. Acta Paediat. Vol. VIII. 1928 p. 364.

55) Pfannenstiel: Sitzungsbericht aus der Münch. Med. Ges. Med. Klin. 1927. S. 1913.

56) — Weitere Beobachtungen über Wirkungen von bestrahltem Ergosterin im Tierversuch. Münch. Med. Wschr. 1928. p. 1113.

57) v. Pfaundler: Aussprache in der Med. Ges. Münch. Med. Wschr. 1928. p. 1481. 1482.

58) Wurzinger: Erfahrungen mit Vigantol bei Behandlung der Rachitis. Klin. Wschr. 1928. p. 1859.

59) Bamberger u. Spranger: Vigantol bei tuberkulösen Kindern. Dtsch. Med. Wschr. 1928. S. 1116.

60) Putschar: Über Vigantolschädigung der Niere bei einem Kinde. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1929. 48/269.

61) Fisch u. Epstein: Schwere Schädigungen von Kaninchen durch Vigantol. Med. Klin. 1929. 25/21.

62) György: Subepiphysäre Aufhellungszonen bei einem Säugling. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1932. 52/389.

63) Strauß: Über Wirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den Organismus, insbesondere das Skelettsystem eines rachitischen Kindes. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1932. 52/556.

64) Weinmann: Über den Einfluß großer toxischer Vigantoldosen auf Zähne und Knochen. Münch. Med. Wschr. 1933. 80/79.

65) Nitschke u. Schneider: Die Einwirkung der Vergiftung mit bestrahltem Ergosterin auf den Grundumsatz von Meerschweinchen und Kaninchen. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1932. 52/671.

66) Warkany und Wasitzky: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung von Kalk, Phosphor und Kohlensäure nach Verabreichung großer Vigantoldosen. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1932. 53/171.

67) Nitzschke: Bedeutung des lymphatischen Systems für die Genese der Rachitis. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1933. 54/223.

68) Schretter u. Haslhofer: Ein Beitrag zur Pathogenese der Vigantolvergiftung. Z. f. exp. Med. 1931. 76/352.

69) Hall and King: Hypervitaminosis in the chicken: The mobilization of calcium under the influence of irradiated ergosterol. Trans. roy. Soc. Canada V. Biol. Science. 1933. 27/149. Referat.

70) Vanderveer: Hypervitaminosis D and Arteriosclerosis. Archiv Pathology 1931. 12/941. Referat.

71) Tamann: Morphologische und chemische Untersuchungen über die Vitasterinschädigung. Mitt. Grenzgeb. Med. und Chirurg. 1931. 42/125 u. 271. Ref.

72) Shelling and Asher: The Relation of Calcium and Phosphoris of the Diat to the Toxicity of Viosterol. Bull. John Hopk. Hosp. 1932. 50/318. Ref.

73) Michelazzi: Sur l'action toxique et calcifiante de l'Ergosterol irradié. Archives ital. de Biologie 1931. 84/111. Ref.

74) Kreitmair u. Moll: Hypervitaminose durch große Dosen Vitamin B. Münch. Med. Wschr. 1928. p. 637.

75) Soeur, Robert: De l'effet de l'ergostérol irradié sur l'os. Arch. Intern. Méd. Expér. 1931. 6/1. Referat.

76) Jones and Robson: The Effect of Overdoses of Irradiated Ergosterol, administered for Approximately two months, on the Composition and Structure of the Bones of Rats. Amer. J. Physiol. 1933. 103/338.

77) Wilton: Changes in the ossification cebters of the ribs in a case of human hyper D-vitaminosis. Acta pathol. scand. 1933. 16/586. Referat.

78) Marcialis: Sull'azione delle alte dosi di Ergosterina irradiata nei ratti a dieta carenzata — a dieta normale. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 1933. 8/627, 631, 634. Referat.

79) Grauer: Production of Ostitis Fibrosa with Overdosage of Vitamin D. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1932. 466. Ref.

80) Morelle: Influence de la Vitamin D sur la consolidation des fractures expérimentales. Rev. Belge Scienc. Méd. 1933. 5/481.

81) Hess and Lewis: Journ. Amer. med. Assoc. 1928. 91/783. Referat.

82) Harris and Innes: The mode of action of vitamin D. Studies on hypervitaminosis D. The influence of the calcium-phosphate intake. Bioch. Journ. 1931. 25/367. Referat.

83) Spies and Hanzal: Experimental Production of Hypercalcaemia in Human Beings by Beans of Irradiated Ergodterol. Proc. soc. exp. biol. med. 1934. II 31/747. Ref.

84) Holtz, Gürsching u. Kraut: Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über Calcinosefaktor und Nebenschilddrüsenhomon. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1933. 174.

85) Taylor, Weld and Sykes: Observations upon the nature of the Calcium compound in the serum following parathormone or ergosteral overdosage. Trans. roy. Soc. Canada V. Biol. Scienc. 1933, 27/ 247.

86) Taylor and Weld: The Mobilisation and Excretion of Calcium following overdosage with irradiated Ergosterol. Brit. J. exp. Pathol. 1932. 13/109. Referat.

87) Earl, King and Hall: Hypervitaminosis. Canad. Med. Ass. J. 1931. 25/535—543. Referat.

88) Kroetz: Über Wirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den gesunden Erwachsenen. Klin. Wschr. 1927. 25/1171.

89) Bischoff u. Loeschke: Die Wirkungen der toxischen Komponente des bestrahlten Ergosterin (Calcinosefaktor) auf die Knochenphosphatose. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1932. 52/349.

90) Bomskov u. Krüger: Der Magnesiumgehalt des Blutserums bei experimenteller Rachitis und D-Hypervitaminose. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1932. 52/47.

91) Hottinger: Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Ztschr. f. Kinderheilkde. 1927. 44/3 u. 4.

92) Taylor and Weld: The toxic effects of excessive doses of irradiated ergosterol upon young animals. Brit. J. Exp. Pathol. 1932. 13/403. Referat.

93) Tavares: Action de l'ergostérine irradiée sur la muqueuse gastrique. Compt. rend. soc. biol. 1932. 109/486. Referat.

94) v. Brand u. Holtz: Über die lokale Gewebsverkalkung nach subkutaner Zufuhr von bestrahltem Ergosterin. Ztschr. f. physiol. Chemie. 1931. 195/241.

95) Moncorps, Droller u. Carter: Können cholesterinhaltige Salben und Kosmetika gesundheitsschädigende Wirkungen entfalten? Münch. Med. Wschr. 1933. 1289.

96) Tamann: Morphologische und chemische Untersuchungen über die Vitasterinschädigung. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chirurg. 1932. 42/630. Referat.

97) Göttche u. Kellner: Die Toxizität einiger Ergosterinpräparate. Arch. f. Kinderheilkde. 1931. 94/129.

98) Ritschel: Gibt es eine C-Hypervitaminose ? Klin. Wschr. 1939, 27/923.

99) Bansi: Welches sind die wichtigsten Vigantolschäden? Med. Klinik 1938, 30/1019. Ref.

100) Reed: On the nature of the toxic action of vitamin D. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1938, 5/791. Ref.

101) Rominger: Mutmaßliche Ursachen des gehäuften Rachitisvorkommens in den letzten Jahren. Med. Klinik 1938, 1/1.

102) Laquer: Wege u. Ziele der Vitamin-Forschung, Chemie u. Medizin 1933.

Außerdem wurden benutzt:

Strauß: Beobachtungen über Hypervitaminose A. Zieglers Beitr. 1934/35. 94/345.

Molitor u. Sampson: Über die Wirkungen hoher Gaben von natürl. u. synthet. Vitamin B_1. Mercks Jahresber. 1937.

Gerlach: Zur Frage der Vitamin-D-Sklerose beim Menschen. Münch. Med. Wschr. 1936. 49.

Thatcher: Hypervitaminosis D. Lancet 1936. 230/20. Referat.

Nitschke: Über die Beziehungen zwischen D-Vitamin und innerer Sekretion. Dtsch. Med. Wschr. 1936. 1/629.

Jusatz: Der Einfluß der Vitamine auf den Immunitätszustand des tierischen Organismus. Ztschr. f. Immunforschg. 1936. 472.

Sontag, Munson u. Huff: Effects on the fetus of hypervitaminosis D and calcium and phosphorus deficiency during pregnancy. Amer. J. Dis. Childr. 1936. 51/302.

Wagner: Die Thesaurismosen.

Graßmann: Über Wachstumsvitamin und Hormone und die Beziehungen einiger thermolabiler Faktoren zu Wachstumsvorgängen. Ztschr. f. Kriegsforschg. 1934. 40/217.

Fränkel u. Gereb: Geschwulstwachstum und Vitamine. Ztschr. f. Krebsforschung. 1933. 39/93, 97, 101.

v. Gordon: Vitamine und Krebs. Ztschr. f. Krebsf. 1933. 38/398.

Fränkel u. Gereb: Wachstumstendenz maligner Tumoren u. Vitamine. Ztschr. f. Krebsf. 1933. 38/524.

Kolodziejska, Lentz-Modrakowska u. Szczygiel: Die Wirkung großer Dosen des Vitamins D. Zdrowie, 1933. 48/971. Referat.

Robertson, Marston, Dawbarn, Walters and Wilson: The effects of Moderate Overdosage of Vitamin D and of Vitamin A and D on the Growth Rate and Longevity of the White Mouse. Austr. J. exp. Biol. a. Med. Sci. 1932. 9/203. Ref.

Anitschkow u. Chalatow: Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger path. Proz. Zbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. 1913. 24/1.

Euler and Widell: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. IV. Der Einfluß von D-Überschüssen auf das Wachstum von Ratten. Hoppe-Seylers Z. f. Phys. Chem. 1925. 144.

Coccheri u. Rossi: Ricerche sperimentali sulla c. d. ipervitaminosi D. Bioch. e Ter. sperim. 1931. 18/408. Referat.

Thoenes: Über den Einfluß des Vitamin D auf den rachitisfreien Organismus. Jahrb. f. Kinderheilkde. 1931. 131/1.

Lukács: Ergosterinwirkung und Tuberkulinallergie. Orvosi Hetilap. 1934. 78/215. Referat.

Simmonet et Tanret: Sur l intoxication et sur la calcification pulmonaire provoquées chez le lapin par de hautes doses d'ergostérol irradié. Bull. Soc. Chim. biol. 1931. 13/283. Referat.

Reed: Effect of heavy administration of viosterol in metabolism of rat. Proc. soc. exp. biol. med. 1934. 32/274.

Hauch: Studies on the effect of high-doses of irradiated and nonirradiated Ergosterol on the Albino-Rat. J. Nutr. 1934. 163.

György u. Popoviciu: Untersuchungen über die experimentelle Rattenrachitis zur Toxizität bestrahlter Ergosterinpräparate. Jahrb. f. Kinderhlkde. 1931. 132/34.

Hesse: Über den Einfluß gesteigerter Vitamin-D-Zufuhr auf den Glutationgehalt des Blutes. Biochem. Ztschr. 1934. 268/304.

Höger: Changes in the heart through the presence of Cod-Liver Oil in the Food. Acta Paed. Vol. VI. 1926. p. 180.

Doxiades u. Uhse: Über die Einwirkung des bestrahlten Ergosterins auf den Kreislauf. Ztschr. f. Kinderhlkde. 1933. 55/137.

Appelrot: Hypervitaminosis and blood pressure in dogs. Verh. 14. intern. Physiol. Kongr. 1932. 9. Referat.

Harris: The mode of Action of Vitamin D. Lancet 1932. 22/1031. Ref.

Heubner: Antirachitische u. Arterienwirkung bestrahlten Ergosterins. Klin. Wschr. 1929. S. 407.

Goebel: Zur Frage der Toxizität des Vitasterins. Polska Gazeta Lekar. 1931. 10/77. Referat.

Bischoff u. Löschke: Die Wirkung der toxischen Komponente des bestrahlten Ergosterins auf die Knochenphosphatose. Ztschr. f. Kinderhlkde. 1932. 52/349.

Herlitz; Jundel, Wahlgren: Schädigungen, besonders des Herzens, durch antirachitische Mittel. Acta Paed. Vol. VIII, p. 443.

Weinmann: Untersuchungen an Knochen und Zähnen der Ratte bei Verfütterung von großen Dosen D-Vitamin. Dtsche. Monatsschr. f. Zahnheilkunde. 1933. 51/577, 625.

Grauer: The effect of Viosterol on the Periosteum in Experimental Fractures. Arch. Surgery 1932. 25/1035. Referat.

Reiher u. Walkhoff: Über die toxische Wirkung von ultraviolett bestrahlter Milch und anderer Substanzen. Münch. Med. Wschr. 1928. S. 1071.

Junck: Die Übertragung des Vigantolgefäßschadens vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus im Tierexperiment. Virch. Arch. 1932. 283/265.

Cox, Warren u. Roos: On the alleged toxicity of cod liver oil. Bull. J. Hopk. Hosp. 1934. 54/430. Referat.

Holsen: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Verabreichung von Vitaminpräparaten auf die baktericide Kraft des Blutes. Ztschr. f. Vitaminforschg. 1931. 1/3.

* * *

Lebenslauf.

Am 3. Februar 1913 wurde ich als Tochter des Reichsbankrats Hans Schaede und seiner Ehefrau Meta, geb. Valentin, in Hohensalza geboren und in der evangelischen Kirche auf die Namen Meta Marie Marianne getauft. Nach ordnungsgemäßem Schulbesuch bestand ich am 2. März 1933 die Reifeprüfung am Oberlyzeum Berlin-Köpenick. Im SS. 1933 immatrikulierte ich an der Universität Berlin, um Medizin zu studieren. Während der vorklinischen Semester unterbrach ich das Studium für ein halbes Jahr. Im WS. 1937 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich an der Universität Berlin und vom WS. 1938/39 an an der Universität Würzburg, wo ich mich gegen Ende des SS. 1939 zur ärztlichen Prüfung meldete, welche ich im September 1939 bestand.